

## ¿Es posible que la viruela del mono pueda comportarse como una infección oportunista en personas viviendo con VIH?

### Is it possible that monkeypox can behave as an opportunistic infection in people living with HIV?

Alfonso J. Rodríguez-Morales<sup>1,2,3</sup>, Zaira Milena Barbosa-Quintero<sup>4</sup> y Wilmer E. Villamil-Gomez<sup>3,5,6</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación Biomedicina, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Autónoma de Las Américas, Risaralda. Pereira, Colombia.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

<sup>3</sup>Comité de Medicina Tropical, Zoonosis y Medicina del Viajero, Asociación Colombiana de Infectología. Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Postgrado de Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

<sup>5</sup>Grupo de Investigación Enfermedades Infecciosas y Control de Infecciones, Hospital Universitario de Sincelajo, Sincelajo. Sucre, Colombia.

<sup>6</sup>Programa del Doctorado de Medicina Tropical, SUE Caribe, Universidad del Atlántico. Barranquilla, Colombia.

Sin conflictos de intereses que declara en su desarrollo.

**Palabras clave:** viruela del mono; zoonosis; infección de transmisión sexual; VIH; epidemia.

**Keywords:** monkeypox; zoonosis; sexually transmitted infection; HIV; epidemic.

Durante los meses de mayo y junio de 2022 se ha generado gran preocupación por el rápido aumento y reporte en múltiples países de Europa, y otros continentes, de una antigua zoonosis viral que hasta 2003 no había producido ni siquiera casos importados, pero que ahora parece tener no sólo un comportamiento epidemiológico diferente, sino también clínico<sup>1-3</sup>. La viruela del mono (*monkeypox*), es una enfermedad causada por el virus de la viruela del mono (*monkeypox virus*), miembro del género *Orthopoxvirus*, en el cual también se ubica el virus de la viruela humana (*smallpox*). Dicho género hace parte de la familia *Poxviridae*<sup>4-7</sup>.

Al 24 de junio de 2002 se ha reportado un total de 3.526 casos confirmados de viruela del mono en 44 países no considerados endémicos (fuera del continente africano), siendo el Reino Unido (793 casos), Alemania (592) y España (520), los tres países más afectados. (Figura 1). En América Latina, como se esperaba<sup>8,9</sup>, también se han reportado ya casos en Brasil, México, Argentina, Venezuela y Chile, con casos sospechosos en investigación en muchos otros países de la región.

Esta “epidemia multinacional” (*multicountry outbreak*), como ha sido denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a la fecha, ha afectado especialmente a hombres en edad sexualmente activa, que han tenido sexo con hombres sin protección, muchos de

los cuales son personas viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>10-15</sup>. Esto ha llevado a discutir y considerar si el virus de viruela del mono, que normalmente se transmitía por contacto con y consumo de animales en África, por gotículas respiratorias grandes y contacto estrecho, entre otras rutas, podría transmitirse por secreciones sexuales<sup>16,17</sup>. Y en Italia, en tres de cuatros casos confirmados con viruela del mono, se logró detectar el virus por reacción de polimerasa en cadena (RPC) en líquido seminal, pero también en lesiones genitales o rectales, lesiones cutáneas, y saliva<sup>10</sup>. A pesar de ello, la carga viral fue baja (detección viral a 27-30 ciclos de cuantificación), lo cual no permitió el aislamiento viral. Este aspecto preocupa, sigue en estudio y en otros casos se ha encontrado también el virus de la viruela del mono en líquido seminal<sup>18</sup>. Falta determinar la capacidad infectante del virus aislado de secreciones sexuales. El virus no se propagó bien entre las personas en el pasado (antes del año 2022), pero puede haber encontrado un nuevo nicho en las redes sexuales estrechamente conectadas, como ha sido recientemente planteado<sup>19</sup>.

Más allá de lo anterior, otro de los aspectos, como se mencionó, de preocupación es su ocurrencia en pacientes con infección por VIH, lo cual ha sido característico en muchos de los reportes de casos y series publicados hasta el momento. Sin lugar a duda, la exposición, en parte mediada por factores como el sexo sin protección, así como

#### Correspondencia a:

Alfonso J. Rodríguez-Morales  
arodriguezmo@cientifica.edu.pe

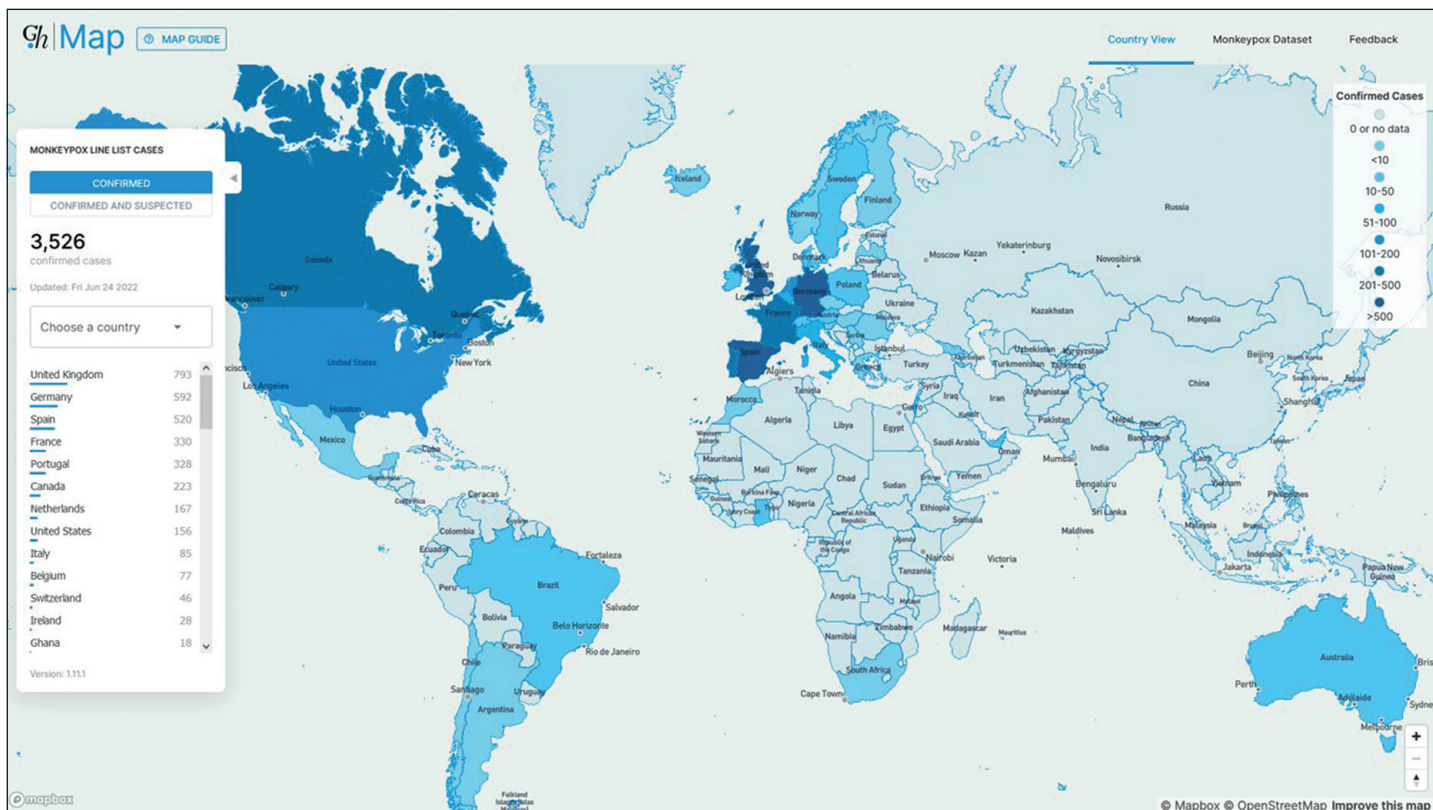


Figura 1. Distribución de casos de viruela del mono al 24 de junio de 2022. Fuente: <https://map.monkeypox.global.health/country>.

por considerar que son personas NO transmisores por tener bajas cargas virales de VIH (indetectables), ha conllevado, posiblemente, a una exposición de riesgo, en parte también mediada por reuniones o encuentros de sexo masivo, fiestas del orgullo, y el contacto estrecho<sup>10-15,17,20</sup>. Sin embargo, la otra gran pregunta que se plantea es si el virus de la viruela del mono podría estar actuando como un patógeno oportunista para los pacientes con VIH. ¿Podemos descartar que no lo pueda ser? ¿Hay mayor riesgo en pacientes con inmunosupresión celular?

En casos confirmados, adicionalmente se han detectado casos en coinfección no sólo VIH/viruela del mono, sino además, por ejemplo, conjuntamente con sífilis<sup>20</sup>. Y quizá de hecho la infección por *Treponema pallidum*, también facilita, no sólo la infección por VIH<sup>21</sup>, sino también la infección por el virus de la viruela del mono. Más aún, recientemente se sabe que la infección por virus de viruela del mono puede ser tan compleja, como el caso confirmado con cinco virus diferentes genómicamente hablando (<https://virological.org/t/monkeypox-virus-genome-sequences-from-multiple-lesions-indicates-co-infection-of-a-uk-returning-traveller/873/1>).

## Consideraciones patogénicas

Quizá es temprano para responder las múltiples preguntas que se están planteando, pero sin duda hay que comprender los mecanismos conocidos de invasión celular y respuesta inmune frente al virus de la viruela del mono estudiados hasta el momento (o en virus muy similares de la familia *Poxviridae*). Los *Poxviridae* ingresan a las células, dependiendo del tipo y la cepa viral, tras unirse a la superficie celular mediante interacciones entre múltiples proteínas virales y receptores de la superficie celular como es el caso del condroitín sulfato o sulfato de condroitina y el heparán sulfato o sulfato de heparán (Figura 2). El cruce posterior de la membrana celular está mediado por la fusión viral con la membrana celular en condiciones de pH neutro, o por captación endosomal, a través de un mecanismo similar a la macropinocitosis, que involucra actina y pasos dependientes con un pH bajo<sup>22-26</sup>. En particular, las proteínas D8, L1, A27, H3 y A26 están identificadas en relación con su unión a los receptores celulares mencionados. La proteína viral D8 se une al sulfato de condroitina, mientras que A27 y H3

interactúan con heparán sulfato<sup>27</sup>. A26 se une a la proteína de la matriz extracelular laminina y la proteína viral L1 se une a un receptor celular no identificado (Figura 2). En los queratinocitos, principales células de la epidermis, el virus también se une directamente a un receptor de superficie celular conocido como receptor de macrófagos con estructura colágena (MARCO) (Figura 2).

En adición a las proteínas mencionadas, los poxvirus codifican una variedad de proteínas que interfieren con las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Muchos de estos se han descrito para el virus vaccinia (VVAC), y se han encontrado homólogos entre muchos ortopoxvirus secuenciados. El número y el tipo de antagonistas inmunitarios varían y contribuyen significativamente a la variedad de hospederos y la virulencia. Entre los sistemas de defensa del hospedero comprometidos por el VVAC se encuentran el sistema de interferón, el sistema del complemento, las respuestas inflamatorias y la apoptosis<sup>28</sup>. Los ejemplos de vías de señalización intracelular afectadas por proteínas codificadas por el VVAC incluyen la vía de señalización del receptor de la interleucina 1 y múltiples vías de señalización del receptor de tipo *toll* (TLR). El bloqueo de estas vías finalmente inhibe la activación del factor nuclear kappa B (NF-κB) y los factores reguladores del interferón, como IRF3, lo que inhibe la síntesis de genes regulados por interferón. El VVAC también codifica proteínas que interfieren con los componentes mitocondriales de la cascada apoptótica e inhiben la activación de caspasas. Otra capa de protección la proporciona una proteína del VVAC que se une directamente al ARN bicatenario para inhibir la activación de la proteína cinasa dependiente de ARN bicatenario (ARNbs) y la 2'-5'-oligoadenilato sintetasa<sup>28</sup>. Además de las proteínas intracelulares que interrumpen las vías de señalización celular, los poxvirus codifican proteínas y péptidos secretados en su lucha contra el sistema inmunitario. Las viroquinas son un grupo de péptidos secretados que se asemejan a las citoquinas de la célula hospedera, y, por tanto, interfieren con ellas, en particular con los linfocitos T. Otro grupo de proteínas secretadas, los viroceptores, se unen y secuestran ligandos de linfocitos T. El VVAC produce productos solubles que se unen a citoquinas (incluidos FNT, IL-1β, IFN-γ e IL-18), quimioquinas, receptores de interferón y componentes de la cascada del complemento<sup>28</sup>.

Entonces, en personas que ya de por sí tienen un compromiso de la inmunidad celular, particularmente a expensas de linfocitos T, como ocurre en las personas con infección por VIH, el riesgo de infección frente al virus de la viruela del mono, ¿podría ser mayor? Las células LT CD4 (+) y LT CD8 (+) que responden específicamente al virus de la viruela del mono pueden reconocer monocitos infectados por el VVAC y producir citocinas inflamatorias como IFN-γ y FNT, pero en gran medida son incapaces

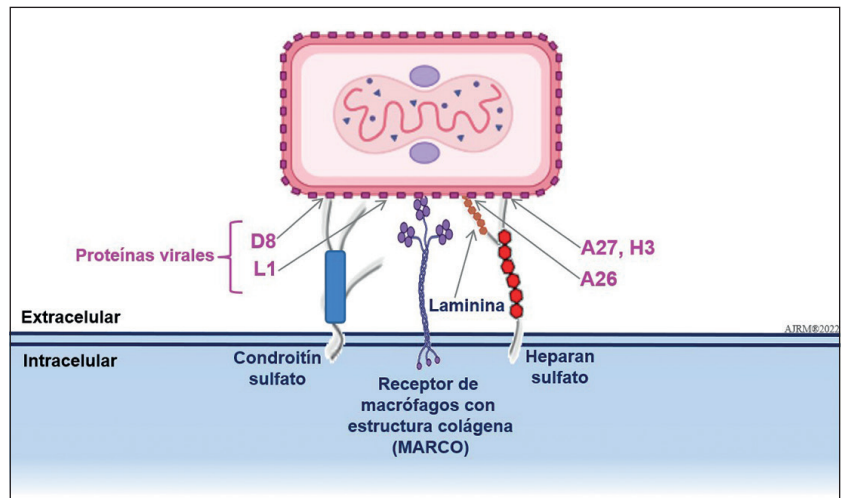


Figura 2. Mecanismos de adhesión del virión maduro de *Poxviridae*.

de responder a células autólogas infectadas con virus de la viruela del mono<sup>29</sup>. Un estudio indicó que, a diferencia del virus de la viruela bovina, el virus de la viruela del mono no interfiere con la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) ni con el transporte intracelular de las moléculas del CMH. En cambio, las células infectadas con virus de la viruela del mono fueron capaces de prevenir la activación de células T mediada por el receptor de células T (TcR)<sup>29</sup>. La capacidad de desencadenar un estado de falta de respuesta representa un mecanismo único independiente del CMH para bloquear la activación de células T antivirales y la producción de citoquinas inflamatorias y es probablemente un atributo importante relacionado con la diseminación viral en el hospedero infectado<sup>29</sup>.

En personas con infección por VIH se cree que la vaccinia progresiva ocurre sólo en pacientes con inmunodeficiencia mediada por células sustancial. Esta hipótesis se ve respaldada por la observación de que la infección por el virus de la vacuna contra la viruela (a través de la vacunación contra la viruela) en 10 personas infectadas por el VIH con recuentos de LTCD4 > 200 céls/mL no condujo a vaccinia progresiva. En algunos casos, las lesiones por VVAC persistieron a pesar de la documentación de anticuerpos neutralizantes contra el VVAC. Las lesiones se resolvieron sólo después de la reconstitución inmunitaria, lo que indica que se requiere inmunidad mediada por células para completar la recuperación<sup>30</sup>.

Hay, por supuesto, más preguntas por resolver. Sin embargo, un estudio en el año 2020 en Nigeria, mostró que en comparación con los casos VIH negativos, los casos coinfectados por VIH-1 tenían una enfermedad por viruela del mono más prolongada, con lesiones más grandes

y abundantes, así como tasas más altas de infecciones cutáneas bacterianas secundarias y úlceras genitales<sup>31</sup>. En dicho estudio, una cohorte de 40 pacientes, se incluían cuatro pacientes de reciente diagnóstico, y cinco casos en manejo con terapia antiretroviral. El modelo matemático que explora la relación entre la infección por VIH y viruela del mono, evidenciando la coinfección, indica que el VIH puede promover la transmisión de la viruela del mono y viceversa, planteando la posibilidad de que pudiese actuar como un virus oportunista en pacientes con infección por VIH<sup>31</sup>. Serán necesarios estudios de casos y controles, así como de cohortes, para evaluar factores de riesgo, y poder responder hasta qué punto hay más riesgo en personas viviendo con VIH, así como si el riesgo de complicaciones y consecuencias clínicas será mayor en éstas ante la infección por la viruela del mono.

Entre tanto, la Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido (UKHSA) ha informado recientemente que ofrecerá la vacuna contra la viruela (Imvanex<sup>®</sup>) para ayudar a controlar el brote de viruela del mono en el Reino Unido, enfocándose en vacunar hombres homosexuales y bisexuales con alto riesgo de exposición a viruela del mono<sup>32</sup>. En adición a la vacunación, fármacos como

tecovirimat, cidofovir, y brincidofovir, están siendo evaluados, ya que podrían además ayudar a cortar cadenas de transmisión. Estos antivirales pueden prevenir la formación de partículas virales extracelulares (inhibiendo la proteína VP37 que participa en el proceso de envoltura del virus). Se debe evaluar su eficacia clínica y seguridad. Aparentemente son fármacos seguros<sup>33-37</sup>.

Se debe entonces considerar entre los posibles diagnósticos, la viruela del mono en pacientes con diagnóstico de infección por VIH/SIDA que presenten sintomatología sugestiva, con o sin noxa de contagio, especialmente que hayan viajado a ciudades donde se ha confirmado la enfermedad. Ante la posibilidad de ser un virus oportunista en pacientes con VIH, se sugiere realizar vigilancia epidemiológica estricta, especialmente en personas con comportamientos de riesgo, viajeros, clínicas de ITS. Es crucial hacer educación extensiva, identificar casos tempranos, haciendo diagnóstico molecular y virológico (RPC y secuenciación genómica) para limitar la transmisión, realizar vacunación, y estudios que permitan establecer la asociación, identificación y publicación de casos y responder de manera eficaz ante el brote en población de riesgo.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Monkeypox - United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. URL: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON383>. 2022.
- 2.- Monkeypox outbreak toolbox - <https://www.who.int/emergencies/outbreak-toolkit/disease-outbreak-toolboxes/monkeypox-outbreak-toolbox>. 2022.
- 3.- Clinical management and infection prevention and control for monkeypox: Interim rapid response guidance, 10 June 2022 - <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1>. 2022.
- 4.- Alakunle E, Moens U, Nchinda G, Okeke M I. Monkeypox virus in Nigeria: infection biology, epidemiology, and evolution. *Viruses* 2020;12. doi: 10.3390/v12111257.
- 5.- Doty J B, Malekani J M, Kalembe L N, Stanley W T, Monroe B P, Nakazawa W U, et al. Assessing monkeypox virus prevalence in small mammals at the human-animal interface in the Democratic Republic of the Congo. *Viruses* 2017;9. doi: 10.3390/v9100283.
- 6.- Nakazawa Y, Mauldin M R, Emerson G L, Reynolds M G, Lash R R, Gao J, et al. A phylogeographic investigation of African monkeypox. *Viruses* 2015; 7: 2168-84. doi: 10.3390/v7042168.
- 7.- Sood A, Sui Y, McDonough E, Santamaría-Pang A, Al-Kofahi Y, Pang Z, et al. Comparison of multiplexed immunofluorescence imaging to chromogenic immunohistochemistry of skin biomarkers in response to monkeypox virus infection. *Viruses* 2020;12. doi: 10.3390/v12080787.
- 8.- Cimerman S, Chebabo A, Cunha C A D, Barbosa A N, Rodríguez-Morales A J. Human monkeypox preparedness in Latin America - Are we ready for the next viral zoonotic disease outbreak after COVID-19? *Braz J Infect Dis* 2022; 26 (3):102372. doi: 10.1016/j.bjid.2022.102372.
- 9.- León-Figueroa D A, Bonilla-Aldana D K, Pachar M, Román L, Saldaña-Cumpa H M, Anchay-Zuloeta C, et al. The never ending global emergence of viral zoonoses after COVID-19? The rising concern of monkeypox in Europe, North America and beyond. *Travel Med Infect Dis* 2022; 49:102362. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102362.
- 10.- Antinori A, Mazzotta V, Vita S, Carletti F, Tacconi D, Lapini L M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Euro Surveill* 2022; Jun 27(22): 2200421. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200421.
- 11.- Hammerschlag Y, MacLeod G, Papadakis G, Sanchez A A, Druce J, Taiaroa G, et al. Monkeypox infection presenting as genital rash, Australia, May 2022. *Euro Surveill* 2022; Jun 27. 2200411. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200411.
- 12.- Kluge H, Ammon A. Monkeypox in Europe and beyond - tackling a neglected disease together. *Euro Surveill* 2022; Jun 27(24). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.24.2200482.
- 13.- Miura F, van Ewijk C E, Backer J A, Xiridou M, Franz F, Op de Cou E, et al. Estimated incubation period for monkeypox cases confirmed in the Netherlands, May 2022. *Euro Surveill* 2022; Jun 27. (24). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.24.2200448.
- 14.- Perez Duque M, Ribeiro S, Martins J V, Casaca P, Pinto Leite P, Tavares M, et al. Ongoing monkeypox virus outbreak, Portugal, 29 April to 23 May 2022. *Euro Surveill* 2022; 27 (22): 2200424. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200424.
- 15.- Vivancos R, Anderson C, Blomquist P, Balasegaram S, Bell A, Bishop L, et al. Community transmission of monkeypox in the United Kingdom, April to May 2022. *Euro Surveill* 2022;27. (22): 2200422. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200422.
- 16.- Rodríguez-Morales A J, Lopardo G. Monkeypox: another sexually transmitted infection? *Pathogens* 2022; 11: 713. <https://doi.org/10.3390/pathogens11070713>.

- 17.- Zambrano P G, Acosta-España J D, Mosquera Moyano F, Altamirano Jara M B. Sexually or intimately transmitted infections: a look at the current outbreak of monkeypox in 2022. *Travel Med Infect Dis* 2022; 49:102383. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102383.
- 18.- Mileto D, Riva A, Cutrera M, Moschese D, Mancon A, Meroni L, et al. New challenges in human monkeypox outside Africa: A review and case report from Italy. *Travel Med Infect Dis* 2022; 49: 102386. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102386>.
- 19.- Kupferschmidt K. Why monkeypox is mostly hitting men who have sex with men. *Science* (New York, NY) 2022; 376: 1364-5. <https://www.science.org/content/article/why-the-monkeypox-outbreak-is-mostly-affecting-men-who-have-sex-with-men>.
- 20.- Bižová B, Veselý D, Trojáněk M, Rob F. Coinfection of syphilis and monkeypox in HIV positive man in Prague, Czech Republic. *Travel Med Infect Dis* 2022; 49: 102368. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102368.
- 21.- Feller L, Chandran R, Marnewick JC, Chikte U. Syphilis in the context of HIV infection. *SADJ: = tydskrif van die Suid-Afrikaanse Tandheelkundige Vereniging* 2011; 66: 288-91. <https://hdl.handle.net/10520/EJC147207>.
- 22.- Alkhalil A, Hammamieh R, Hardick J, Ichou M A, Jett M, Ibrahim S. Gene expression profiling of monkeypox virus-infected cells reveals novel interfaces for host-virus interactions. *Virology* 2010;7:173. doi: 10.1186/1743-422X-7-173.
- 23.- Dales S, Kajioka R. The cycle of multiplication of vaccinia virus in earle's strain I cells. I. Uptake and penetration. *Virology* 1964; 24: 278-94. doi: 10.1016/0042-6822(64)90167-9.
- 24.- Armstrong J A, Metz D H, Young M R. The mode of entry of vaccinia virus into L cells. *J Gen Virol* 1973; 21: 533-7. doi: 10.1099/0022-1317-21-3-533.
- 25.- Lin C L, Chung C S, Heine H G, Chang W. Vaccinia virus envelope H3L protein binds to cell surface heparan sulfate and is important for intracellular mature virion morphogenesis and virus infection in vitro and in vivo. *J Virol* 2000; 74: 3353-65. doi: 10.1128/jvi.74.7.3353-3365.2000.
- 26.- Carter G C, Law M, Hollinshead M, Smith G L. Entry of the vaccinia virus intracellular mature virion and its interactions with glycosaminoglycans. *J Gen Virol* 2005; 86: 1279-90. doi: 10.1099/vir.0.80831-0.
- 27.- Louten J. Chapter 16 - Poxviruses. In: Louten J, ed. *Essential Human Virology* (Second Edition). Boston: Academic Press; 2023: 323-40.
- 28.- Payne S. Chapter 35 - Family Poxviridae. In: Payne S, ed. *Viruses*: Academic Press; 2017: 279-85.
- 29.- Hammarlund E, Dasgupta A, Pinilla C, Norori P, Früh K, Slifka M K. Monkeypox virus evades antiviral CD4+ and CD8+ T cell responses by suppressing cognate T cell activation. *PNAS* 2008; 105: 14567-72. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800589105>.
- 30.- Laiton-Donato K, Avila-Robayo P, Paez-Martinez A, Benjumea-Nieto P, Usme-Ciro J A, Pinzón-Nariño N, et al. Progressive vaccinia acquired through zoonotic transmission in a patient with HIV/AIDS, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 601-5. <https://doi.org/10.3201%2Fid2603.191365>.
- 31.- Ogoina D, Iroezindu M, James HI, Oladokun R, Yinka-Ogunleye A, Wakama P, et al. Clinical course and outcome of human monkeypox in Nigeria. *Clin Infect Dis* 2020; 71(8): e210-e214. doi: 10.1093/cid/ciaa143.
- 32.- Mahase E. Monkeypox: gay and bisexual men with high exposure risk will be offered vaccine in England. *Br Med J* 2022; 377:o1542. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o1542>.
- 33.- Adler H, Gould S, Hine P, Snell L B, Wong W, Houlihan C F, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis* 2022. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6).
- 34.- Hutson C L, Kondas A V, Mauldin M R, Doty J B, Grossi I M, Morgan C N, et al. Pharmacokinetics and efficacy of a potential smallpox therapeutic, brincidofovir, in a lethal monkeypox virus animal model. *mSphere* 2021; 6(1):e00927-20. doi: 10.1128/mSphere.00927-20.
- 35.- Russo A T, Berhanu A, Bigger C B, Prigge J, Silvera P M, Grosenbach D W, et al. Co-administration of tecovirimat and ACAM2000 in non-human primates: effect of tecovirimat treatment on ACAM2000 immunogenicity and efficacy versus lethal monkeypox virus challenge. *Vaccine* 2020; 38 (3): 644-54. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.049.
- 36.- Russo A T, Grosenbach D W, Chinsangaram J, Honeychurch K M, Long P G, Lovejoy C, et al. An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19: 331-44. doi: 10.1080/14787210.2020.1819791.
- 37.- Chan-Tack K, Harrington P, Bensman T, Choi S Y, Donaldson E, Julian O'Rear J, et al. Benefit-risk assessment for brincidofovir for the treatment of smallpox: U.S. Food and Drug Administration's Evaluation. *Antiviral Res* 2021;195: 105182. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105182.